



⑩ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑬ DE 198 39 566 A 1

⑭ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 31/22**  
A 61 K 31/19

DE 198 39 566 A 1

⑮ Aktenzeichen: 198 39 566.3  
⑯ Anmeldetag: 31. 8. 1998  
⑰ Offenlegungstag: 9. 3. 2000

⑪ Anmelder:  
Fumapharm AG, Muri, CH

⑫ Verteiler:  
Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

⑪ Erfinder:  
Joshi, Rajendra Kumar, Zürich, CH; Streb, Hans-Peter, Dr., Muri, CH

⑮ Entgegenhaltungen:  
DE 197 21 099 A1  
EP 03 12 697 B1

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Verwendung von Fumarsäurederivaten in der Transplantationsmedizin

⑰ Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Fumarsäuremonoalkylester als Salze oder freie Säure, allein in Kombination mit einem Dialkyfumarat zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Verwendung in der Transplantationsmedizin, insbesondere zur Behandlung, Linderung oder Unterdrückung von Host-versus-Graft-Reaktionen. Die Fumarsäuremonoalkylester können zu diesem Zweck auch in Kombination mit herkömmlichen Präparaten der Transplantationsmedizin und Immunsuppressiva, wie insbesondere Cyclosporinen, verwendet werden.

DE 198 39 566 A 1

# DE 198 39 566 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Fumarsäuremonoalkylester entweder in Form ihrer Salze oder als freie Säure, allein oder in Kombination mit einem Dialkylfumarat zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen 5 zur Anwendung in der Transplantationsmedizin. Insbesondere betrifft sie die Verwendung dieser Fumarsäurealkylester enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung, Linderung oder Unterdrückung von Abstoßungsreaktionen des Empfängers gegen das Transplantat d. h. Host-versus-Graft-Reaktionen.

Transplantationen sind Gewebe- bzw. Organverpflanzungen, d. h. Übertragungen von Geweben wie Hornhaut, Haut, Knochen (Knochenspänen), Gefäßen oder Faszien, von Organen, wie Niere, Herz, Leber, Lunge, Bauchspeicheldrüse 10 oder Darm oder auch einzelner Zellen wie Inselzellen, Alphazellen und Leberzellen, worunter der Niere als transplantiertem Organ die wichtigste Bedeutung zukommt.

Nach dem Verwandschaftsgrad von Spender und Empfänger unterscheidet man die Autotransplantation (Übertragung auf einen anderen Körperteil des gleichen Individuums), die Isotransplantation (Übertragung auf ein anderes, genetisch gleiches Individuum) und die allogene Transplantation (Übertragung auf ein anderes Individuum der gleichen Art). Nach 15 Herkunfts- und Transplantationsort unterscheidet man weiterhin die homotope Transplantation (Übertragung auf den gleichen Ort) und die heterotope Transplantation (Übertragung auf einen anderen Ort). Den genannten Transplantationen kommt in der modernen Medizin eine bedeutende Rolle zu.

Probleme bereitet in der Transplantationsmedizin vor allem die Transplantatabstoßung (Englisch: graft-rejection) nach 20 der Transplantation des Gewebes, Organs oder der Zellen durch Immunabwehrreaktionen des Empfängers. Die Transplantatabstoßung wird auch Host-versus-Graft-Reaktion genannt. Die immunologischen Abwehrreaktion des Organismus gegen das Fremdprotein führt oft zur Abstoßung oder Auflösung der Transplantate. Durch Einsatz moderner Immunsuppressiva, für die als wichtigste Vertreter die Cyclosporine, insbesondere Cyclosporin A zu nennen sind, konnten 25 die Transplantationsresultate in den letzten Jahren erheblich verbessert werden. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt zur Zeit für Lebertransplantationen etwa 60%, für Herztransplantationen ca. 80% und für Nierentransplantationen über 90%.

Bei den Host-versus-Graft-Reaktionen lassen sich verschiedene Stufen unterscheiden. Und zwar erfolgt die Reaktion 25 je nach Grad der Verschiedenheit zwischen Empfänger und Spender unterschiedlich schnell, so daß man von akuter, subakuter oder chronischer Reaktion spricht. Die akut verlaufende Abstoßungsreaktion geht mit dem irreversiblen, medikamentös nicht beeinflußbaren Verlust (Nekrotisierung) des Transplantats in Folge Arteritis bzw. Arteriolitis innerhalb von 48 Stunden einher. Die subakute Abstoßungsreaktion zeigt sich als Abstoßungskrise ab dem 12. Tag bis zum 4. Monat 30 mit reversiblen Funktionsstörungen in Folge Transplantatvaskulopathie. Schließlich wird als chronische Abstoßungsreaktion der über Wochen bis Jahre fortschreitende, medikamentös kaum beeinflußbare Funktionverlust des Transplantats in Folge vaskulärer Veränderungen bspw. obliterierender Arteriopathie bezeichnet.

Zur Vermeidung dieser Abstoßungsreaktionen d. h. der Host-versus-Graft-Reaktion bedient sich die Transplantationsmedizin im wesentlichen der Immunsuppression, also der Abschwächung der normalen Immunantwort. Hierzu setzt man 35 häufig Anti-Lymphozytenserum in Kombination mit Corticosteroiden und sogenannten Antimetaboliten bspw. Purinanaloga wie 6-Mercaptopurin und Thioguanin ein, die die Nukleinsäure- und Proteinsynthese stören und damit die Zellteilung und Proliferation verhindern. Dies führt zur Unterdrückung der Antikörperproduktion und der zellulären Immunantwort. Bei den zur Therapie verwendeten Immunsuppressiva handelt es sich um Substanzen, die die Immunreaktion im Körper entweder spezifisch oder unspezifisch unterdrücken bzw. abschwächen. Unspezifische Immunsuppressiva sind 40 Zytostatika wie bspw. Alkylantien oder Antimetabolite. Daneben kennt man Wirkstoffe, die zumindest teilweise eine spezifische Immunsuppression bewirken wie Corticosteroide, Antiseren, Antikörper FK-506, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und hauptsächlich die Cyclosporine, wie Cyclosporin A.

Die Gefahr bei der Anwendung von Immunsuppressiva liegt in der Schwächung der körpereigenen Abwehr gegen Infektionskrankheiten und dem erhöhten Risikos maligner Erkrankungen. Die Aufgabe der Erfindung besteht daher darin, 45 eine pharmazeutische Zubereitung zur Verwendung in der Transplantationsmedizin bereitzustellen, welche zur Behandlung, insbesondere Unterdrückung, Abschwächung und/oder Linderung der Hostversus-Graft-Reaktionen verwendet werden kann, diesen Nachteil jedoch nicht aufweist.

Die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe liegt in der Verwendung bestimmter Fumarsäuremonoalkylester als 50 Salze mit ein- oder zweiwertigen Kationen oder in Form der freien Säure, allein oder in Kombination mit einem Dialkylfumarat zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Verwendung in der Transplantationsmedizin. Die erfindungsgemäßen Gegenstände sind in den Ansprüchen im einzelnen gekennzeichnet. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten keine freie Fumarsäure per se.

Bekannt ist, daß pharmazeutische Zubereitungen, die nach Verabreichung bei ihrem biologischen Abbau in den Zitronensäurezyklus eimünden oder diesem angehören, zumeist in hoher Dosierung immer mehr an therapeutischem Wert 55 gewinnen, da man mit ihrer Hilfe kryptogenetisch bedingte Krankheiten zu lindern oder zu heilen vermag.

So hemmt Fumarsäure das Wachstum des Ehrlich-Ascites-Tumors bei Mäusen, vermindert die toxischen Effekte von Mitoycin C und Aflatoxin (K. Kuroda, M. Akao, Biochem. Pharmacol. 29, 2839–2844 (1980)/Gann. 72, 777–782 (1981)/Cancer Res. 36, 1900–1903 (1976)) und besitzt eine antipsoratische sowie antimikrobielle Wirkung [C. N. Huhtinen, J. Food Sci. 48, 1574 (1983)/M. N. Islam, U.S.-Patent 4 346 118 vom 24. August 1982/C. A. 97, 161317b 60 (1982)].

Hohe Verabreichungsdosen von Fumarsäure oder ihren bisher bekannten Derivaten wie Dihydroxylfumarsäure, Fumaramid und Fumaronitril besitzen bei parenteraler, dermaler, insbesondere aber peroraler Verabreichung eine derart unzumutbare Nebenwirkungsrate und hohe Toxizität (P. Holland, R. G. White, Brit. Dermatol. 85, 259–263 (1971)/M. Hagedorn, K. W. Kalkhoff, G. Kiefer, D. Baron, J. Hug, J. Petres, Arch. Der. Res. 254, 67–73 (1975)), daß bisher meist von einer solchen Therapie abgesehen werden mußte.

In der europäischen Patentanmeldung 18 87 49 sind bereits Fumarsäurederivate und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis beschrieben. Aus der DE-A-25 30 372 sind pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis bekannt, die eine Mischung aus Fumarsäure und weiteren Fumarsäurederivaten enthalten.

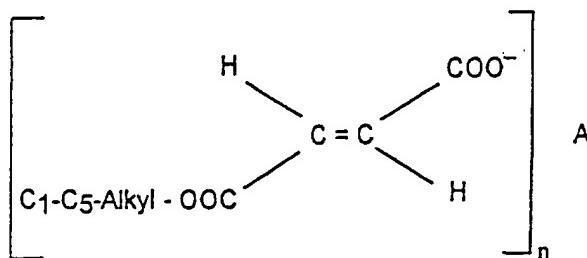
# DE 198 39 566 A 1

Der Anteil an freier Fumarsäure ist bei diesen Arzneimitteln obligatorisch.

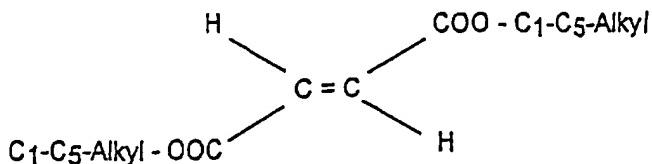
Die DE-A-26 21 214 beschreibt Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis, die den Fumarsäurermonoethylester und dessen Mineralsalze als Wirkstoff enthalten. Aus der Publikation "Hautarzt (1987) 279-285" ist die Verwendung von Fumarsäuremonoethylestersalzen bekannt. Aus dem Patent EP 0 312 697 B1 sind pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn bekannt, die eine Mischung aus Fumarsäuremonoalkylestern und einem Fumarsäuredicester enthalten.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß Fumarsäure-C<sub>1-5</sub>-monoalkylester in Form ihrer Salze mit ein oder zweiwertigen Kationen, vorzugsweise in Form der Calcium-, Magnesium-, Zink- oder Eisensalze bzw. der Lithium-, Natrium- oder Kaliumsalze, oder als freie Säure, allein oder in Kombination mit einem Di-C<sub>1-5</sub>-alkylfumarat vorteilhaft zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Verwendung in der Transplantationsmedizin verwendet werden können. Die diese Fumarsäure-C<sub>1-5</sub>-monoalkylester enthaltenden Zubereitungen gestatten überraschenderweise eine positive Modulation des Immunsystems in der Host-versus-Graft-Reaktion.

Vorzugsweise verwendet man erfahrungsgemäß pharmazeutische Zubereitungen, die eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-, Magnesium-, Zink- und Eisensalze bzw. Lithium-, Natrium-, oder Kaliumsalze von Fumarsäuremonoalkylestern der allgemeinen Formel

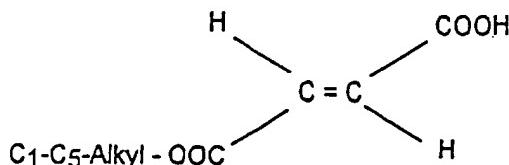


gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel

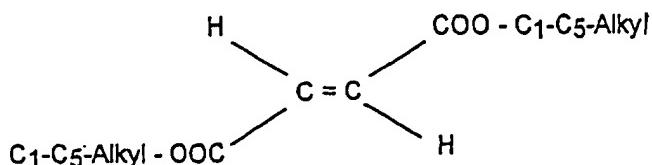


gegebenenfalls neben üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen enthalten, wobei A ein zweiwertiges Kation der Reihe Ca, Mg, Zn oder Fe bzw. ein einwertiges Kation aus der Reihe Li, Na, oder K und n 1 oder 2 je nach Art des Kations bedeuten.

Ebenso vorteilhaft können pharmazeutische Zubereitungen verwendet werden, die eine oder mehrere Alkylhydrogenfumarate der allgemeinen Formel



gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel



neben gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen enthalten.

Bevorzugt ist eine Verwendung, bei der die Wirkstoffe oral in Form von Tabletten, von Mikrotabletten, Pellets oder Granulaten in Kapseln oder (Weich- bzw. Hartgelatine-)Kapseln verabreicht werden.

Bevorzugte Zubereitungen gemäß der Erfindung enthalten das Calciumsalz des Fumarsäuremonomethylesters oder -monoethylesters oder das Calciumsalz des Fumarsäuremonomethylesters bzw. -monoethylesters im Gemisch mit Dimethylfumarat.

Zur Verabreichung sind besonders Zubereitungen geeignet, die das Calciumsalz des Fumarsäuremonoalkylesters bzw. den Fumarsäurealkylester in Form der freien Säure in einer Menge von 10 bis 300 mg enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 10 bis 300 beträgt.

Weitere bevorzugte orale Verabreichungsformen enthalten 10 bis 290 Gew.-Teile des Calciumsalzes des Fumarsäure-

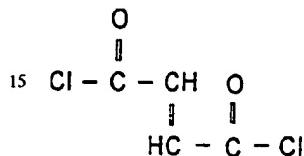
# DE 198 39 566 A 1

monoalkylesters und 290 bis 10 Gew.-Teile Dimethylfumarat sowie 1 bis 50 Gew.-Teile des Zinksalzes des Fumarsäuremonoalkylesters oder 1 bis 250 Gew.-Teile Dimethylfumarat, 1 bis 50 Gew.-Teile des Magnesiumsalzes des Fumarsäuremonoalkylesters bspw. des Monomethylesters, wobei jeweils das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 30 bis 300 mg beträgt.

- 5 Bevorzugte Zubereitungen gemäß der Erfindung enthalten auch das Methylhydrogenfumarat in einer Menge von 10 bis 300 mg.

Außerdem möglich ist eine Verwendung, bei der die Arzneimittel in Form von Präparaten für die kutane und transdermale Verabreichung, Präparaten für die parenterale Verabreichung und Präparaten für die rektale Verabreichung eingesetzt werden.

- 10 Die in den erfundungsgemäßen Zubereitungen enthaltenen Fumarsäuredervate werden beispielsweise dadurch erhalten, daß man eine Verbindung der folgenden Formel



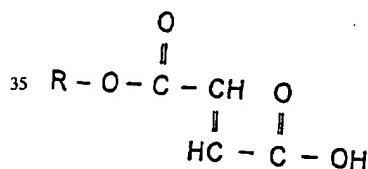
- 20 a) mit 2 Mol Dialkylalkohol (ROH) in bekannter Weise zum Diester kondensiert und anschließend kontrolliert zum Monoester hydrolysiert, oder

b) mit 1 Mol eines entsprechenden Alkylalkohols in üblicher Weise kondensiert und das enthaltene Monosäurechlorid zur Säure hydrolysiert, oder

- 25 c) die Fumarsäure direkt mit 2 Mol Alkylalkohol (ROH) in bekannter Weise zu dem jeweiligen Diester kondensiert und anschließend kontrolliert zum Monoester hydrolysiert, oder

d) Maleinsäure oder Maleinsäureanhydrid direkt mit 1-2 Mol des entsprechenden Alkylalkohols (ROH) in bekannter Weise zu einem Mono- oder Diester kondensiert und anschließend katalytisch zum entsprechenden Fumarsäurederivat isomerisiert.

- 30 Die Salze der Fumarsäuremonoalkylester können dadurch erhalten werden, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



- 40 in der R eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe bedeutet, mit äquivalenten Molmengen Na-, K-, Fe-, Ca-, Mg- oder Zn-Hydroxid oder -Oxid in Toluol zur Umsetzung bringt und das während der Reaktion gebildete Wasser entfernt.

Besonders bevorzugt werden insbesondere Arzneimittel mit den folgenden Wirkstoffen in den bezeichneten Dosierungen und Mengenverhältnissen eingesetzt:

- 45 1) pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten, Mikrotabletten oder Pellets in Kapseln oder Kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß sie das Calciumsalz des Fumarsäuremonomethylesters in einer Menge von 10 bis 300 mg enthält, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 10 bis 300 mg beträgt oder als

2) pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten, Mikrotabletten oder Pellets in Kapseln oder Kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß sie 10 bis 290 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäuremonomethylesters und 290 bis 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt,

3) pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten, Mikrotabletten oder Pellets in Kapseln oder Kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß sie jeweils 10 bis 250 Gewichtsanteile des Calciumsalzes des Fumarsäuremonomethylesters, 1 bis 50 Gewichtsteile Dimethylfumarat und 1 bis 50 Gewichtsteile des

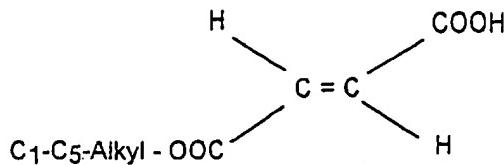
- 55 Zinksalzes des Fumarsäuremonomethylesters enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt, oder

4) pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß sie 10 bis 250 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäuremonomethylesters, 250 bis 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat, 1 bis 50 Gewichtsteile des Magnesiumsalzes des Fumarsäuremonomethylesters und 1 bis 50 Gewichtsteile des Zinksalzes des Fumarsäuremonomethylesters enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 30 bis 300 mg beträgt.

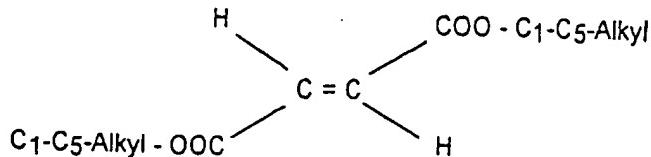
Bevorzugt sind weiterhin folgende Arzneiformen, Dosierungen und Mengenverhältnisse:

- 65 5) pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe der freien Säuren von Fumarsäuremonoalkylestern der allgemeinen Formel

# DE 198 39 566 A 1



gegebenenfalls mit einem Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel



und Trägerstoffe enthält, wobei diese Zubereitungen Fumarsäure in freier Form nicht enthalten,

6) pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten, Mikrotabletten oder Pellets in Kapseln oder Kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß sie Alkylhydrogenfumarat, vorzugsweise Methylhydrogenfumarat, in einer Menge von 10 bis 300 mg enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 10 bis 300 mg beträgt oder

7) pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten, Mikrotabletten oder Pellets in Kapseln oder Kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß sie 10 bis 290 Gewichtsteile Alkylhydrogenfumarat, vorzugsweise Methylhydrogenfumarat, und 290 bis 10 Gewichtsteile Dialkylfumarat enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt.

Orale Zubereitungen können mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sein. Die Zubereitungen können in Form von Mikrotabletten, Pellets oder Granulaten vorliegen, die gegebenenfalls in Kapseln enthalten sind. Kapseln können Weich- oder Hartgelatine-Kapseln sein.

Nach einer vorzugsweise Ausgestaltung liegt die Größe bzw. der mittlere Durchmesser der Pellets oder Mikrotabletten im Bereich von 300 bis 2000 µm, insbesondere im Bereich von 500 µm oder 1000 µm.

Erfindungsgemäß kann die Therapie mit Fumarsäuremonoalkylestern bzw. deren Salzen auch in Kombination mit einem oder mehreren Präparaten der bei Organtransplantationen üblicherweise eingesetzten Tripledrugtherapie oder auch mit Cyclosporin A insbesondere zur Behandlung, Linderung und Unterdrückung von Host-versus-Graft-Reaktionen erfolgen.

Hierzu können die verabreichten Präparate eine Kombination der Wirkstoffe in den bekannten Dosierungen bzw. Mengen enthalten. Ebenso kann die Kombinationstherapie in der parallelen Verabreichung separater Präparate auf gleicher oder unterschiedlichen Applikationsweg bestehen. Gegebenenfalls kann die Dosis des neben der erfindungsgemäß verabreichten Fumarsäurederivatdips enthaltenen Wirkstoffs in vorteilhafter Weise gesenkt werden.

Eine weitere Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Verwendung besteht darin, die Arzneitherapie mit Immunsuppressiva wie Cyclosporin sequentiell mit einer Applikation der oben bezeichneten Fumarsäurederivate zu alternieren. Das heißt, daß nach ein- bis mehrwöchiger Cyclosporin-Therapie eine ein- bis mehrwöchige Applikation von Fumarsäurederivaten gemäß vorstehender Bedeutung erfolgen kann. Dadurch läßt sich die Dosierung von Cyclosporin A senken wodurch eine bedeutend verringerte Nebenwirkungsrate bei der Langzeithyperapie erreicht werden kann.

Im folgenden werden zur Erläuterung der erfindungsgemäßen Verwendung verschiedene Beispiele für die Herstellung bevorzugter Arzneimittel gegeben:

## Herstellungsbeispiele

### Beispiel 1

Herstellung von Filmtabletten mit magensaftresistentem Überzug enthaltend 100,0 mg Monoethylfumarat-Ca-Salz, entsprechend 71 mg Fumarsäure

10,000 kg Monoethylfumarat-Ca-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Anschließend wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 21,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500<sup>®</sup>), 2,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101<sup>®</sup>), 0,600 kg Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon<sup>®</sup>25), 4,000 kg Primogel<sup>®</sup>, 0,300 kg kolloidale Kieselsäure (Aerosil<sup>®</sup>).

Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt, gemischt, mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%-igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon<sup>®</sup>25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 2,000 kg eines so genannten FST-Komplexes, enthaltend 80% Talc, 10% Kieselsäure und 10% Magnesiumstearat.

Es wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tablettten von 400 mg Gewicht und 10,0 mm Durchmesser gepräst. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tablettten angewendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprühtricknungsmethode.

# DE 198 39 566 A 1

## Magensaftresistenz

Es wird eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat HP<sup>®</sup>50) in einem Lösungsmittelgemisch von 2,50 l demineralisiertem Wasser, 13,00 l Aceton Ph. Helv. VII und 13,00 l Ethanol 94 Gewichtsprozent gelöst und die Lösung mit 0,240 kg Rizinusöl (Ph. Eur. II) versetzt. Die Lösung wird im Dragierkessel auf traditionelle Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgeleert oder aufgesprührt bzw. in einem Wirbelschichtapparat entsprechender Konstruktion aufgetragen.

Nach entsprechender Trocknung wird anschließend der Filmüberzug angebracht. Dieser setzt sich zusammen aus einer Lösung von Eudragit E 12,5%<sup>®</sup> 4,800 kg Talcum Ph. Eur. II 0,340 kg, Titan (VI)-oxid Cronus RN 56<sup>®</sup> 0,520 kg, Farblack ZLT-2 blau (Siegle) 0,210 kg und Polyethylenglycol 6000 Ph. Helv. VII 0,120 kg in einem Lösungsmittelgemisch von 8,200 kg 2-Propanol Ph. Helv. VII, 0,060 kg Glycerintriacetat (Triacetin<sup>®</sup>) und 0,200 kg Aqua demineralisata. Nach homogener Verteilung im Dragierkessel oder Wirbelschichtbett wird getrocknet und auf übliche Weise poliert.

## Beispiel 2

15

Herstellung von magensaftresistenten Kapseln, enthaltend 86,5 mg Monoethylfumarat-Ca-Salz und 110,0 mg Dimethylfumarat, entsprechend insgesamt 150 mg Fumarsäure

8,650 kg Monoethylfumarat-Ca-Salz und 11,000 kg Dimethylfumarat werden mit einem Gemisch bestehend aus 20 15,000 kg Stärke, 6,000 kg Lactose Ph. Helv. VII, 2,000 kg mikrokristalliner Cellulose (Avicel<sup>®</sup>), 1,000 kg Polyvinylpyrrolidon (Kollidon<sup>®</sup>25) und 4,000 kg Primogel<sup>®</sup> intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert.

Das gesamte Pulvergemisch wird mit einer 2%-igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon<sup>®</sup>25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in getrocknetem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. 25 Diese besteht aus 0,350 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil<sup>®</sup>), 0,500 kg Mg-Stearat und 1,500 kg Talcum Ph. Helv. VII. Das homogene Gemisch wird anschließend in entsprechende Kapseln in Portionen von 500,0 mg abgefüllt, welche abschließend auf übliche Weise mit einem magensaftresistenten Überzug, bestehend aus Hydroxypropylethylcellulosephthalat und Rizinusöl als Weichmacher, versehen werden. Die Abfüllung kann ebenfalls anstelle von Hartgelatinekapseln in entsprechende magensaftresistente Kapseln, bestehend aus einem Gemisch von Celluloseacetatphthalat (CAP) und Hydroxypropylethylcellulosephthalat (HPMCP), erfolgen.

## Beispiel 3

35

Herstellung von magensaftresistenten Kapseln, enthaltend 203,0 mg Monoethylfumarat-Ca-Salz, 5,0 mg Monoethylfumarat-Mg-Salz und 3,0 mg Monoethylfumarat-Zn-Salz, entsprechend insgesamt 150 mg Fumarsäure

20,300 kg Monoethylfumarat-Ca-Salz sowie 0,500 kg Monoethylfumarat-Mg-Salz und 0,300 kg Monoethylfumarat-Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Diesem Wirkstoffgemisch wird ein homogenes Pulvergemisch folgender Zusammensetzung untergemischt: sprühgetrocknete Lactose 12,900 kg, kolloidale Kieselsäure 1,000 kg, mikrokristalline Cellulose (Avicel<sup>®</sup>) 2,000 kg, Magnesiumstearat (Ph. Helv. VII) 1,000 kg und Talk (Ph. Helv. VII) 2,000 kg. Das gesamte Pulvergemisch wird nochmals mittels eines Siebes 200 homogenisiert und anschließend in Hartgelatinekapseln zu 400 mg Nettogewicht eingefüllt und verschlossen. Das Überziehen mit einem magensaftresistenten Überzug erfolgt wie in Beispiel 2.

45

## Beispiel 4

50

Herstellung von magensaftresistenten Mikrotabletten in Kapseln, enthaltend 87,0 Monoethylfumarat Ca-Salz, 120 mg Dimethylfumarat, 5,0 mg Monoethylfumarat Mg-Salz und 3,0 mg Monoethylfumarat Zn-Salz, entsprechend insgesamt 164 mg Fumarsäure ("Forte"-Tabletten)

8,700 kg Monoethylfumarat Ca-Salz, 12,000 kg Dimethylfumarat, 0,500 kg Monoethylfumarat Mg-Salz, 0,30 kg Monoethylfumarat Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und mittels eines Siebs 800 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzzanzug, etc.) homogenisiert. Es wird ein Helfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 18,00 kg Stärkederivat (STA-RX 1500), 0,30 kg Cellulose mikrokristallin (Acivel PH 101), 0,75 kg PVP (Kollidon 120), 4,00 kg Primogel, 0,25 kg Kieselsäure kolloidal (Aerosil). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoffgemisch versetzt und mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%-igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,50 kg Mg-Stearat und 1,50 kg Talcum. 55 Das Pulvergemisch wird anschließend auf üblicher Weise zu gewölbten Mikrotabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepreßt. Anstelle dieser klassischen Tablettierungsmethode können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten verwendet werden, wie Direkttabletterierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und die Sprührohrungsmethode.

60 Das Pulvergemisch wird anschließend auf üblicher Weise zu gewölbten Mikrotabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepreßt. Anstelle dieser klassischen Tablettierungsmethode können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten verwendet werden, wie Direkttabletterierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und die Sprührohrungsmethode.

Der magensaftresistente Überzug kann in einem klassischen Dragierkessel aufgeleert oder aufgesprührt sowie in einer 65 Wirbelschichtapparatur aufgebracht werden. Zum Erreichen der Magensaftresistenz wird portionsweise eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat HP 50), in einem Gemisch folgender Lösungsmittel aufgelöst: Aceton 13,00 l, Ethanol 94 Gewichtsprozent denaturiert mit 2% Keton 13,50 l und Aqua demineralisata 2,50 l. Zu der fertigen Lösung wird als Weichmacher Rizinusöl 0,240 kg zugegeben und auf übliche Weise in Portionen

# DE 198 39 566 A 1

auf die Tablettenkerne aufgetragen.

Filmcoat: Nach beendeter Trocknung wird anschließend in der gleichen Apparatur eine Suspension folgender Zusammensetzung als Filmcoat aufgetragen: Talk 0,340 kg, Titan (VI)-oxid Cronus RN 56 0,400 kg, Farblack L-Rotlack 86837 0,324 kg, Eudragit E 12,5% 4,800 kg und Polyethenglycol 6000 pH 11 XI 0,120 kg in einem Lösungsmittelgemisch folgender Zusammensetzung: 2-Propanol 8,170 kg, Aqua demineralisata 0,200 kg und Glycerintragacetat (Triacetin) 0,600 kg.

Die magensaftresistenten Mikrotabletten werden anschließend in Hartgelantine-Steckkapseln zu 500,0 mg netto Gewicht eingefüllt und verschlossen.

## Beispiel 5

10

Herstellung von Filmtabellen mit magensaftresistenten Überzug enthaltend 67,0 mg Monomethylfumarat-Ca-Salz, 30,0 mg Dimethylfumarat, 5,0 mg Monoethylfumarat-Mg-Salz und 3,0 mg Monoethylfumarat-Zn-Salz, entsprechend 75 mg Fumarsäure ("Mite"-Tabletten)

15

3,000 kg Dimethylfumarat, 6,700 kg Monoethylfumarat-Ca-Salz, 0,500 kg Monoethylfumarat-Mg-Salz und 0,300 kg Monoethylfumarat-Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung, auf ähnliche Weise wie unter Beispiel 4 aufgeführt, hergestellt, nämlich 30,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500<sup>®</sup>), 3,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101<sup>®</sup>), 0,750 kg Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon<sup>®</sup>25), 4,000 kg Primogel, 0,250 kg kolloidale Kieselsäure (Aerosil<sup>®</sup>). Hilfsstoffe und Wirkstoffgemisch werden intensiv gemischt und mittels eines Siebes 200 homogenisiert. Das Ganze wird mit einer 2%-igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon<sup>®</sup>25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet. Dem getrockneten Granulat wird eine Pulvermischung aus folgenden Hilfsstoffen als äußere Phase zugesetzt: 0,500 kg Mg-Stearat (Ph. Eur.) und 0,800 kg Talk (Ph. Eur. II).

20

Die homogene Granulatmischung wird zu gewölbten Tablettenkernen von 500,0 mg Gewicht und 11,5 mm Durchmesser auf übliche Weise komprimiert. Neben den Bindemittelmethoden können ebenfalls andere Tablettiermethoden, gemäß den Beispielen 1 und 4, Verwendung finden. Das Überziehen der Tablettenkerne mit einem magensaftresistenten Überzug sowie mit einem Filmcoat erfolgt sinngemäß wie unter den Beispielen 1 und 4 beschrieben.

25

Vor zugweise werden die erfundsgemäßen Zubereitungen peroral in Form von Tabletten oder Kapseln verabreicht, wobei diese festen Einzel-Arzneiformen vorzugsweise mit einem magensaftresistenten Überzug versehen wird, der sich nach der Magenpassage im Dünndarm innerhalb weniger Minuten löst und das aktive Prinzip aus der Arzneiform freisetzt. Zum systemischen Einstieg bzw. Ausstieg ist eine niedrige Dosierung (mite) erforderlich, für die therapeutische Dosierung nach der Einstiegsphase eine höhere Dosierung (forte).

30

## Beispiel 6

35

Herstellung von Filmtabellen mit magensaftresistenten Überzug enthaltend 100,00 mg Monomethylfumarat-Ca-Salz, entsprechend 78 mg Fumarsäure

40

10,000 kg Monomethylfumarat-Calciumsalz werden zerkleinert, gemischt und mittels eines Siebes 800 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzzanzug etc.) homogenisiert. Anschließend wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 21,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500<sup>®</sup>), 2,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101<sup>®</sup>), 0,600 kg Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon<sup>®</sup>25), 4,000 kg Primogel, 0,300 kg kolloidale Kieselsäure (Aerosil<sup>®</sup>). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt, gemischt und mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%-igen wäßrigen Lösung von Polyvidonpyrrolidon (Kollidon<sup>®</sup> K30) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 2,000 kg eines sogenannten FST-Komplexes, enthaltend 80% Talk, 10% Kieselsäure und 10% Magnesiumstearat. Es wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 400 mg Gewicht und 10 mm Durchmesser gepräbt. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabellen angewendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprüh-trocknungsmethode. Das Überziehen der Tablettenkerne mit einem magensaftresistenten Überzug sowie mit einem Filmcoat erfolgt sinngemäß wie unter den Beispielen 1 und 4 beschrieben.

45

50

## Beispiel 7

55

Herstellung von Filmtabellen mit magensaftresistentem Überzug enthaltend 50,0 mg Monomethylfumarat-Ca-Salz, 50,0 mg Dimethylfumarat 5,0 mg Monomethylfumarat-Mg-Salz und 3,0 mg Monomethylfumarat-Zn-Salz, entsprechend 85 mg Fumarsäure

60

5,000 kg Dimethylfumarat, 5,000 kg Monomethylfumarat-Ca-Salz, 0,500 kg Monomethylfumarat-Mg-Salz und 0,300 kg Monomethylfumarat-Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung auf ähnliche Weise wie in Beispiel 4 hergestellt, nämlich 19,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500<sup>®</sup>), 3,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101<sup>®</sup>), 0,750 kg Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon<sup>®</sup>120), 4,000 kg Primogel, 0,250 kg kolloidale Kieselsäure (Aerosil<sup>®</sup>).

65

Hilfsstoffe und Wirkstoffgemisch werden intensiv gemischt und mittels eines Siebes 200 homogenisiert. Das Ganze wird mit einer 2%-igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon<sup>®</sup>25) auf übliche Weise zu einem Bin-

# DE 198 39 566 A 1

demittelgranulat verarbeitet und in getrocknetem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,500 kg Mg Stearat (Ph. Eur.) und 1,500 kg Talk (Ph. Eur. II).

Das ganze Granulat wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 400 mg Gewicht und 10 mm Durchmesser gepreßt. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten angewendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprühtrocknungsmethode.

Das Überziehen der Tablettenerkerne mit einem magensaftresistentem Überzug sowie mit einem Filmcoat erfolgt sinngemäß wie unter Beispielen 1 und 4 beschrieben.

10

## Beispiel 8

Herstellung von Filmtabletten mit magensaftresistentem Überzug enthaltend 50,0 mg Mono-n-propylfumarat-Ca-Salz, entsprechend 32,8 mg Fumarsäure

15 5,000 kg Monopropylfumarat-Calciumsalz werden zerkleinert, gemischt und mittels eines Siebes 800 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuh, Schutzzanzug etc.) homogenisiert. Anschließend wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 25,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500<sup>®</sup>), 3,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101<sup>®</sup>), 0,600 kg Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon<sup>®</sup>25), 4,000 kg Primogel, 0,300 kg kolloidale Kieselsäure (Aerosil<sup>®</sup>). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt, gemischt, mittels eines  
20 Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%-igen wäßrigen Lösung von Polyvidonpyrrolidon (Kollidon<sup>®</sup>K30) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 2,000 kg eines sogenannten FST-Komplexes, enthaltend 80% Talk, 10% Kieselsäure und 10% Magnesiumstearyl. Es wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 400 mg Gewicht und 10 mm Durchmesser gepreßt. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten  
25 angewendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprühtrocknungsmethode. Das Überziehen der Tablettenerkerne mit einem magensaftresistenten Überzug sowie mit einem Filmcoat erfolgt sinngemäß wie unter Beispielen 1 und 4 beschrieben.

## Beispiel 9

30

Herstellung von magensaftresistente Pellets in Kapseln enthaltend 50,0 mg Monomethylfumarat-Ca-Salz, 5,0 mg Monomethylfumarat-Mg-Salz und 3,0 mg Monomethylfumarat-Zn-Salz, entsprechend 45 mg Fumarsäure

35 5,000 kg Monomethylfumarat-Ca-Salz, 0,500 kg Monomethylfumarat-Mg-Salz und 0,300 kg Monomethylfumarat-Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuh, Schutzzanzug etc.) mittels eines Siebes 400 homogenisiert. Daneben werden 2 l einer 20% (m/V) Polyvinylpyrrolidon (Kollidon<sup>®</sup> K30) Lösung in Ethanol vorbereitet. 7,250 kg Nonpareilles Pellets werden in einem Dragierkessel belegt und mit einem Teil der Kollidon<sup>®</sup> K-30 Lösung besprühlt bis diese leicht feucht werden. Das Wirkstoffgemisch wird danach portionsweise zugegeben bis zum Auftröcknen der Pellets. Diese Vorgehensweise der Befeuchtung/Auftröcknung wird bis zur endgültigen Zugabe des Wirkstoffgemisches weitergeführt. Der Rest der PVP Lösung wird mit 0,720 kg Eudragit E 12,5% Lösung gemischt und ganz auf die Pellets gesprühlt. Die Pellets werden letztlich bis zum vollständigen Austrocknen bewegt. Anstelle dieser Methode können auch andere weitere Methoden zur Pelletterstellung angewendet werden, wie das Wirbelschichtcoating, die Extrusion/Spherozination-Methode. Weiter können auch die Pellets mit den einzelnen Wirkstoffen hergestellt und nach Befilmung (siehe unten) in den entsprechenden Verhältnissen zugeschichtet werden.

40 Die Pellets werden mit Eudragit S 12,5% Lösung besprühlt und mit Talk aufgetrocknet. Nach jedem Besprühungs-/Auftröcknungszyklus wird die Freisetzung des Wirkstoffs gemessen und Eudragit S 12,5% Lösung/Talkum weiter zugegeben bis eine Freisetzung gemäß Spezifikation erhalten wird.

45 Die magensaftresistente Pellets werden danach in Kapseln abgefüllt (146 mg Pellets/Kapsel).

50

## Beispiel 10

Herstellung von magensaftresistente Kapseln, enthaltend 50,0 mg Mono-iso-propylfumarat-Ca-Salz, 50,0 mg Di-iso-propylfumarat, 5,0 mg Mono-iso-propylfumarat-Mg-Salz und 3,0 mg Mono-iso-propylfumarat-Zn-Salz, entsprechend 67 mg Fumarsäure

55 5,000 kg Mono-iso-propylfumarat-Ca-Salz, 5,000 kg Di-iso-propylfumarat, 0,500 kg Mono-iso-propylfumarat-Mg-Salz und 0,300 kg Mono-iso-propylfumarat-Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuh, Schutzzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Diesem Wirkstoffgemisch wird ein homogenes Pulvergemisch folgender Zusammensetzung untergemischt: 32,200 kg sprühtrocknete Lactose, 2,000 kg Cellulose, mikrokristallin (Avicel) und 1,000 kg kolloidale Kieselsäure (Aerosil), 1,000 kg Magnesiumstcarat und 2,000 kg Talk. Das gesamte Pulvergemisch wird nochmals mittels eines Siebes 200 homogenisiert und anschließend in Hartgelantine-Steckkapseln zu 500 mg Nettogewicht eingeschüttet und verschlossen.

60 Diese Kapseln können danach üblicherweise mit einem magensaftresistente Überzug, bestehend aus Hydroxypropyl-methylcellulosephthalat (HPMCP) und Rizinusöl als Weichmacher, versehen werden. Die Absättigung kann ebenfalls anstelle von Hartgelantinekapseln in entsprechende magensaftresistente Kapseln, bestehend aus einem Gemisch von Celluloseacetaphthalat (CPA) und Hydroxypropylethylcelluloseacetaphthalat (HPMCP) erfolgen.

# DE 198 39 566 A 1

## Beispiel 11

Herstellung von Mikropellets in Kapseln enthaltend 50,0 mg Methylhydrogenfumarat, entsprechend insgesamt 44,6 mg Fumarsäure

5  
5,000 kg Methylhydrogenfumarat werden zerkleinert und mittels eines Siebes 400 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuh, Schutzzanzug etc.) homogenisiert. Daneben werden 2 l einer 20%-igen (m/V) Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® K30) Lösung in Ethanol vorbereitet. 7,250 kg Nonpareilles Pellets werden in einem Dragierkessel belegt und mit einem Teil der Kollidon K30-Lösung besprüht bis diese leicht feucht werden. Das Wirkstoffgemisch wird danach portionsweise zugegeben bis zum Aufrocknen der Pellets. Diese Vorgehensweise der Befeuchtung/Aufrocknung wird bis zur endgültigen Zugabe des Wirkstoffgemisches weitergeführt. Die Pellets werden letztlich bis zum vollständigen Austrocknen bewegt. Anstelle dieser Methode können auch andere weitere Methoden zur Pelletherstellung angewendet werden, wie das Wirbelschichtcoating, die Extrusion/Spherozination-Methode. Weiter können auch die Pellets mit entsprechenden Verhältnissen zugemischt werden.

Die Pellets werden danach in Kapseln abgefüllt (126,5 mg Pellets/Kapsel).

10

15

15

## Anwendungsbeispiele

Am Modell der Nierentransplantation bei Ratten wurde die Wirkung von Calciummethylfumarat zur Linderung der Host-versus-Graft-Reaktion sowohl im akuten als auch im chronischen Rejektionsmodell untersucht.

20

## Akutes Rejektionsmodell

Zur Untersuchung des Einflusses von Calciummethylfumarat auf die akute Abstoßung des Transplantats wurden Tierversuche (Ratte) durchgeführt. Hierzu wurden zwei Gruppen von Ratten über einen Zeitraum insgesamt von 56 Tagen (28 Tage vor der Nierentransplantation (-28) bis 28 Tage nach Transplantation (+28)) mit Calciummethylfumarat (CaMF, Dosis: 33,3 mg/kg/Tag) oder Placebo behandelt. In der Placebo-Gruppe waren n = 9, in der Verum-Gruppe n = 12 auswertbare Tiere. Anschließend wurde die Überlebenszeit der Tiere in Tagen nach der Transplantation ausgewertet. Die Ergebnisse der Versuche sind in Tabelle 1 dargestellt.

25

Aus der signifikanten Erhöhung der mittleren Überlebenszeit in Tagen bei Verabreichung von Calciummethylfumarat ist ersichtlich, daß dieses die Abstoßung unterdrücken kann, also die Host-versus-Graft-Reaktion im für die Transplantationsmedizin positiven Sinne beeinflußt.

30

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 1: Überlebenszeit der Tiere nach der Nierentransplantation

	Tage nach der Transplantation							Mittlere Überlebenszeit (in Tagen)						
	6	7	8	9	10	12	13	14	16	17	26	27	> 100	
	Anzahl überlebender Tiere													
Placebo-Gruppe (Melhöfel) (Tag -28 bis Tag +28)	9	9	8	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	>28,3 ± 38,3
Verum-Gruppe (CaMF) (Tag -28 bis Tag +28)	12	12	12	11	10	9	8	7	6	5	5	4	4	>42,3 ± 41,0

## Chronisches Rejektionsmodell

Zur Untersuchung der Wirkung von Calciummethyfumarat auf die chronische Abstoßung wurden im Tierversuch 3 Gruppen von Ratten transplantiert (Niere). Dabei wurde in den Gruppen 1 und 2 jeweils vom Tag 28 vor der Transplantation bis Tag 28 nach der Transplantation Placebo (Gruppe 1) bzw. Calciummethyfumarat (CaMF) als Wirkstoff (Gruppe 2) verabreicht. Der dritten Gruppe wurde CaMF an den Tagen 30 bis 60 nach der Nierentransplantation verabreicht. Alle Tiere erhielten Cyclosporin an den Tagen 0 bis 9 nach der Transplantation. Die verabreichten Dosen betragen 1,5 mg/kg/Tag Cyclosporin (subkutan) und 33,3 mg/kg/Tag CaMF (peroral).

Die Kontrolle der Behandlung erfolgte durch Messung der Kreatininwerte im Serum zunächst an den Tagen 0, 1, 3, 5 und 10, dann wöchentlich sowie der Kontrolle der Proteinwerte im Urin, die wöchentlich gemessen wurden. In der Gruppe 1 und 2 waren jeweils n = 10 Tiere und in der Gruppe 3 waren n = 9 Tiere auswertbar. Die Ergebnisse der Behandlung in der 10. Woche nach Transplantation sind in Tabelle 2 gegeben.

Nach bisher 10 Wochen follow-up zeigen die Placebo-behandelten Tiere signifikant erhöhte Serumkreatininwerte und eine vermehrte Proteinurie gegenüber den beiden Verum-Gruppen, wobei die vorbehandelte Gruppe 2 noch bessere

# DE 198 39 566 A 1

Werte als die später behandelte Gruppe 3 zeigt. Die vorliegenden Ergebnisse deuten auf eine signifikante Hemmung der Nierenschädigung durch Calciummethylfumarat hin.

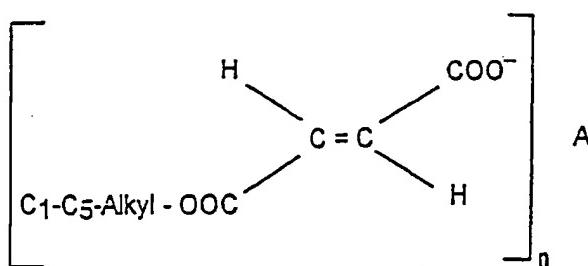
Tabelle 2

Chronisches Rejektionsmodell

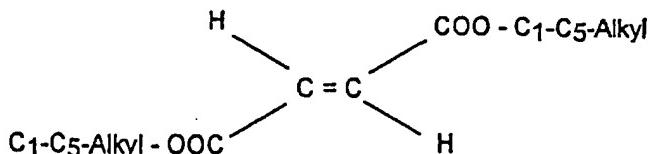
	Kreatin ( $\mu\text{mol/l}$ )	Proteinurie (mg/24 h)
Gruppe 1: Methocel (Tag -28 bis Tag +28)	$92,2 \pm 60,8$	$76,1 \pm 40,6$
Gruppe 2: CaMF Tag -28 bis Tag +28	$55,7 \pm 9,6$	$31,8 \pm 18,4$
Gruppe 3: CaMF (Tag +30 bis Tag +60)	$88,0 \pm 42,4$	$52,5 \pm 31,6$

## Patentansprüche

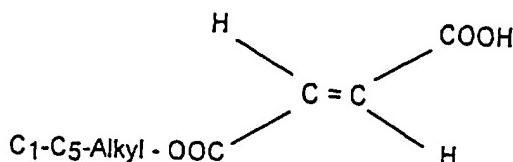
1. Verwendung eines oder mehrerer Fumarsäure-C<sub>1-5</sub>-monoalkylester(s) in Form eines Salzes mit ein- oder zweiwertigen Kationen oder in Form der freien Säure, allein oder in Kombination mit einem Di-C<sub>1-5</sub>-alkylfumarat zur Behandlung der Transplantatabstoßung (Host-versus-Graft-Reaktionen) bei Organ- und Zelltransplantationen.  
 2. Verwendung eines oder mehrerer Salze ein- oder zweiwertiger Kationen von Fumarsäuremonoalkylestern der allgemeinen Formel



gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel

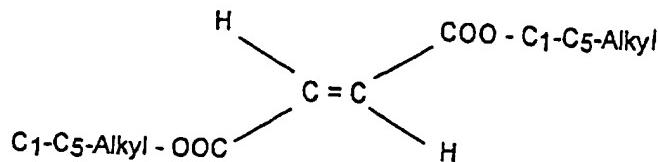


wobei A ein zweiwertiges Kation der Reihe Ca, Mg, Zn oder Fe bzw. ein einwertiges Kation aus der Reihe Li, Na oder K und n die Zahl 1 oder 2 je nach Art des Kations bedeuten und/oder einer oder mehrerer Alkylhydrogenfumarate der allgemeinen Formel



gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel

# DE 198 39 566 A 1



- 10 und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen zur Behandlung von Host-versus-Graft-Reaktionen gemäß Anspruch 1.
- 11 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Calciumsalz des Fumarsäuremonomethyl- oder -ethylesters handelt.
- 12 4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eines oder mehrere der Calcium-, Magnesium- und/oder Zinksalze des Fumarsäuremonoethylesters im Gemisch mit Dimethylfumarat handelt.
- 13 5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei der die Wirkstoffe oral in Form von Tabletten, von Mikrotablatten, Pellets oder Granulaten in Kapseln oder Kapseln verabreicht werden.
- 14 6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Calciumsalz des Fumarsäuremonoalkylesters in einer Menge von 10 mg bis 300 mg handelt, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 10 bis 300 mg beträgt.
- 15 7. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um 10 bis 290 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäuremonoalkylesters und 290 bis 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat handelt, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt.
- 16 8. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um 10 bis 250 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäuremonoalkylesters, 1 bis 50 Gewichtsteile Dimethylfumarat und 1 bis 50 Gewichtsteile des Zinksalzes des Fumarsäuremonoalkylesters handelt, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt.
- 17 9. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um 10 bis 250 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäuremonoalkylesters, 250 bis 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat, 1 bis 50 Gewichtsteile des Magnesiumsalzes des Fumarsäuremonoalkylesters und 1 bis 50 Gewichtsteile des Zinksalzes des Fumarsäuremonoalkylesters handelt, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 30 bis 300 mg beträgt.
- 18 10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Behandlung in Kombination mit einem Immunsuppressivum erfolgt.
- 19 11. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß eine sequenzielle bzw. alternierende Applikation von Cyclosporin mit der Applikation der Fumarsäureverbindungen erfolgt.
- 20 12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Behandlung in Kombination mit einem oder mehreren Präparaten der Transplantationsmedizin erfolgt.
- 21 13. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Größe bzw. der mittlere Durchmesser von Pellets oder Mikrotablatten im Bereich von 300 bis 2000 µm, insbesondere im Bereich von 500 µm bis 1500 µm oder 1000 µm liegt.
- 22 14. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittel in Form von Weich- oder Hartgelandinekapseln eingesetzt werden.
- 23 15. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosiseinheiten der Arzneimittel mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sind.
- 24 16. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittel in Form von Präparaten für die kutane und transdermale Verabreichung, Präparaten für die parenterale Verabreichung und Präparaten für die rektale Verabreichung eingesetzt werden.

50

55

60

65

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2008 Thomson Reuters. All rts. reserv.

0010389125

WPI ACC NO: 2000-272234/

XRAM Acc No: C2000-083214

**Treating transplant rejection by selectively suppressing host-versus-graft reaction using monoalkyl fumarate or its salt, causing no increased risk of infection or malignant disease**

Patent Assignee: FUMAPHARM AG (FUMA-N)

Inventor: JOSHI K R; JOSHI R; JOSHI R K; STREBEL H

27 patents, 87 countries

**Patent Family**

Patent				Application			
Number	Kind	Date	Number	Kind	Date	Update	
DE 19839566	A1	20000309	DE 19839566	A	19980831	200024	B
WO 2000012072	A2	20000309	WO 1999EP6110	A	19990820	200024	E
AU 199957378	A	20000321	AU 199957378	A	19990820	200031	E
NO 200006462	A	20010430	NO 20006462	A	20001218	200131	E
			WO 1999EP6110	A	19990820		
EP 1107749	A2	20010620	EP 1999944453	A	19990820	200135	E
			WO 1999EP6110	A	19990820		
CZ 200100689	A3	20010613	CZ 2001689	A	19990820	200138	E
			WO 1999EP6110	A	19990820		
BR 199908722	A	20011016	BR 19998722	A	19990820	200170	E
			WO 1999EP6110	A	19990820		
CN 1316901	A	20011010	CN 1999810485	A	19990820	200207	E
DE 19839566	C2	20020117	DE 19839566	A	19980831	200207	E
HU 200101854	A2	20011128	HU 20011854	A	19990820	200209	E
			WO 1999EP6110	A	19990820		
US 6359003	B1	20020319	US 2000719189	A	20001208	200224	E
			WO 1999EP6110	A	19990820		
AU 746958	B	20020509	AU 199957378	A	19990820	200238	E
MX 2001002031	A1	20010801	MX 20012031	A	20010226	200238	E
SK 200100257	A3	20020509	SK 2001257	A	19990820	200239	E
			WO 1999EP6110	A	19990820		
JP 2002525276	W	20020813	JP 2000571022	A	19990820	200267	E
			WO 1999EP6110	A	19990820		
NZ 506573	A	20021025	NZ 506573	A	19990820	200274	E
			WO 1999EP6110	A	19990820		
EP 1107749	B1	20030528	EP 1999944453	A	19990820	200336	E
			WO 1999EP6110	A	19990820		
DE 59905763	G	20030703	DE 59905763	A	19990820	200345	E
			EP 1999944453	A	19990820		
			WO 1999EP6110	A	19990820		
RU 2210364	C2	20030820	RU 2001108500	A	19990820	200364	E
			WO 1999EP6110	A	19990820		
ES 2195609	T3	20031201	EP 1999944453	A	19990820	200406	E
CA 2322188	C	20040309	CA 2322188	A	19990820	200419	E
			WO 1999EP6110	A	19990820		
JP 3553883	B2	20040811	JP 2000571022	A	19990820	200453	E
			WO 1999EP6110	A	19990820		
MX 217490	B	20031110	MX 20012031	A	20010226	200468	E
			WO 1999EP6110	A	19990820		
IN 200000338	P2	20050311	IN 2000KN338	A	20000920	200555	E
			WO 1999EP6110	A	19990820		

IL 138110	A	20060312	IL 138110	A	19990820	200625	E
CN 1195511	C	20050406	CN 1999810485	A	19990820	200641	E
SK 286352	B6	20080707	WO 1999EP6110	A	19990820	200861	E
			SK 2001257	A	19990820		

Priority Applications (no., kind, date): DE 19839566 A 19980831

#### **Patent Details**

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes		
DE 19839566	A1	DE	12	0			
WO 2000012072	A2	DE					
National Designated States, Original: AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CR CU CZ DE DK DM EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZA ZW							
Regional Designated States, Original: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SL SZ UG ZW							
AU 199957378	A	EN			Based on OPI patent	WO 2000012072	
NO 200006462	A	NO			PCT Application	WO 1999EP6110	
EP 1107749	A2	DE			PCT Application	WO 1999EP6110	
					Based on OPI patent	WO 2000012072	
Regional Designated States, Original: AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI							
CZ 200100689	A3	CS			PCT Application	WO 1999EP6110	
					Based on OPI patent	WO 2000012072	
BR 199908722	A	PT			PCT Application	WO 1999EP6110	
					Based on OPI patent	WO 2000012072	
HU 200101854	A2	HU			PCT Application	WO 1999EP6110	
					Based on OPI patent	WO 2000012072	
US 6359003	B1	EN			PCT Application	WO 1999EP6110	
					Based on OPI patent	WO 2000012072	
AU 746958	B	EN			Previously issued patent	AU 9957378	
SK 200100257	A3	SK			Based on OPI patent	WO 2000012072	
					PCT Application	WO 1999EP6110	
JP 2002525276	W	JA	32		Based on OPI patent	WO 2000012072	
					PCT Application	WO 1999EP6110	
NZ 506573	A	EN			Based on OPI patent	WO 2000012072	
					PCT Application	WO 1999EP6110	
EP 1107749	B1	DE			Based on OPI patent	WO 2000012072	
					PCT Application	WO 1999EP6110	
Regional Designated States, Original: AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC NL PT RO SE SI							
DE 59905763	G	DE			Application	EP 1999944453	
					PCT Application	WO 1999EP6110	
					Based on OPI patent	EP 1107749	
					Based on OPI patent	WO 2000012072	
RU 2210364	C2	RU			PCT Application	WO 1999EP6110	
					Based on OPI patent	WO 2000012072	
ES 2195609	T3	ES			Application	EP 1999944453	
					Based on OPI patent	EP 1107749	
CA 2322188	C	EN			PCT Application	WO 1999EP6110	
					Based on OPI patent	WO 2000012072	
JP 3553883	B2	JA	18		PCT Application	WO 1999EP6110	
					Previously issued patent	JP 2002525276	

MX 217490	B	ES	Based on OPI patent WO 2000012072 PCT Application WO 1999EP6110 Based on OPI patent WO 2000012072
IN 200000338	P2	EN	PCT Application WO 1999EP6110
IL 138110	A	EN	Based on OPI patent WO 2000012072
SK 286352	B6	SK	PCT Application WO 1999EP6110 Previously issued patent SK 200100257

Based on OPI patent WO 2000012072

#### **Alerting Abstract DE A1**

**NOVELTY** - The use of fumaric acid mono-(1-5C alkyl) ester(s) (I), in the form of the free acid or a salt with a mono- or divalent cation, alone or in combination with a di-(1-5C) alkyl fumarate (II), is claimed for the treatment of transplant rejection (host-versus-graft reaction) in organ and cell transplants.

**ACTIVITY** - Immunosuppressant.

Calcium monomethyl fumarate (Ia) was tested for effectiveness against acute rejection of kidney transplants in rats. In rats treated with (Ia) at 33.3 mg/kg per day every day starting 28 days before transplantation, the degree of survival 9 days after transplantation was 11/12, compared with 2/9 in a placebo group.

**MECHANISM OF ACTION** - None given.

**USE** - Used for treating, alleviating or suppressing host-versus-graft reactions.

**ADVANTAGE** - (I) positively modulate the immune system to suppress host-versus-graft reactions, without the general reduction of the body's natural defence system and increased risk of infection or malignant disease caused by conventional immunosuppressants such as cyclosporins.

#### **Technology Focus**

**PHARMACEUTICALS** - Preferred components: The active agent is a mono-alkyl fumarate or its salt of formula (I'), optionally as a mixture with a dialkyl fumarate of formula (II).

<http://imagesrv.dialog.com/imanager/getimage?ref=Icded420056f711daab2900008361346f&f=351&type=PNG>

R= H, 1/2 Ca, 1/2 Mg, 1/2 Zn, 1/2 Fe,  
Li, Na or K and

A= 1-5C alkyl.

The active agent is especially the calcium salt of monomethyl or monoethyl fumarate or a mixture of the calcium, magnesium and/or zinc salt of monoethyl fumarate with dimethyl fumarate.

#### **Original Publication Data by Authority**

##### **Original Abstracts:**

Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Fumarsauremonoalkylester als Salze oder freie Saure, allein in Kombination mit einem Dialkyfumarat zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Verwendung in der Transplantationsmedizin, insbesondere zur Behandlung, Linderung oder Unterdrückung von Host-versus-Graft-Reaktionen. Die Fumarsauremonoalkylester können zu diesem Zweck auch in Kombination mit herkömmlichen Präparaten der Transplantationsmedizin und Immunsupresiva,

wie insbesondere Cyclosporinen, verwendet werden.

The invention relates to the use of certain fumaric acid monoalkyl esters in the form of salts or a free acid, alone or combined with a dialkyl fumarate only, for producing pharmaceutical preparations for use in transplant medicine, especially for treating, mitigating or suppressing host-versus-graft reactions. The fumaric acid monoalkyl esters can also be used for this purpose in conjunction with the preparations traditionally used in transplant medicine and with immunosuppressants such as cyclosporins in particular.

The invention relates to the use of certain fumaric acid monoalkyl esters as salts or a free acid either alone or in combination with a dialkyl fumarate for producing pharmaceutical preparations for use in transplantation medicine, especially for treating, alleviating or suppressing host-versus-graft reactions. For this purpose, the fumaric acid monoalkyl esters may be used in combination with preparations conventionally used in transplantation medicine and immuno suppressives, especially such as cyclosporines.

Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Fumarsauremonoalkylester als Salze oder freie Saure, allein oder in Kombination mit einem Dialkylfumarat zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Verwendung in der Transplantationsmedizin, insbesondere zur Behandlung, Linderung oder Unterdrückung von Host-versus-Graft-Reaktionen. Die Fumarsauremonoalkylester können zu diesem Zweck auch in Kombination mit herkömmlichen Präparaten der Transplantationsmedizin und Immunsupresiva, wie insbesondere Cyclosporinen, verwendet werden.

The invention relates to the use of certain fumaric acid monoalkyl esters in the form of salts or a free acid, alone or combined with a dialkyl fumarate only, for producing pharmaceutical preparations for use in transplant medicine, especially for treating, mitigating or suppressing host-versus-graft reactions. The fumaric acid monoalkyl esters can also be used for this purpose in conjunction with the preparations traditionally used in transplant medicine and with immunosuppressants such as cyclosporins in particular.

L'invention concerne l'utilisation de certains monoalkylesters d'acide fumarique sous forme de sels ou d'acides libres, seuls ou en association avec un dialkylfumarate afin de produire des préparations pharmaceutiques utilisées dans la médecine de transplantation, notamment pour traiter, atténuer ou supprimer des réactions de l'hôte contre le greffon. Ces monoalkylestes d'acide fumarique peuvent être utilisés à cet effet également en association avec des préparations classiques de la médecine de transplantation et avec des immunosupresseurs, notamment les cyclosporines. Basic Derwent Week: \*200024\*